

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Jarosław Woron

Polskie Towarzystwo Badania Bólu

Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1 oraz Kliniczny Oddział Chorób Wewnętrznych i Geriatrii,

Szpital Uniwersytecki, Kraków

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

Interakcje leków przeciwbólowych – dlaczego są ważne dla lekarza POZ i innych specjalistów

Interactions of analgesics – why they are important for the GP doctors and other specialists

Streszczenie

Interakcje leków stosowanych u pacjentów z bólem mają istotne znaczenie w praktyce każdego lekarza. Znajomość najczęstszych skojarzeń, które prowadzą do zmiany zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa leczenia przeciwbólowego, pozwala na unikanie interakcji będących powodem ciężkich powikłań, ze zgonem pacjenta włącznie. Niniejsza praca ma za zadanie zapoznać lekarzy z najczęstszymi problemami, jakie mogą się pojawić w praktyce u pacjenta z bólem, który stosuje polifarmakoterapię.

Słowa kluczowe

ból, farmakoterapia, interakcje leków

Abstract

Drug interactions used in pain patients are important in the practice of each doctor. Knowledge of the most common associations that lead to changes in the effectiveness and safety of analgesic therapy allows avoidance of interactions that can lead to serious complications, including death of the patient. This work is designed to familiarise physicians with the most common problems that may arise in patients with pain who are using polypharmacotherapy.

Key words

pain, pharmacotherapy, drug interactions

Wprowadzenie

Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu mają bardzo duże znaczenie praktyczne. Pacjent leczony z powodu dolegliwości bólowych przyjmuje jednocześnie kilka leków, które mogą wzajemnie wchodzić w niekorzystne interakcje zarówno farmakokinetyczne, jak i farmakodynamiczne, a ich skutkiem jest występowanie działań niepożądanych o różnym obrazie klinicznym. Dodatkowym problemem praktycznym jest to, że równocześnie stosowane leki mogą charakteryzować się wspólnym profilem działań niepożądanych i w efekcie działania te mogą ulegać potencjalizacji [1, 2].

Stan pacjenta leczonego z powodu bólu ulega niejednokrotnie dynamicznym zmianom, które powodują pojawianie się nowych objawów, dlatego istotnym elementem oceny pacjenta jest rozróżnienie, które z objawów związane są z progresją choroby, a które mogą wynikać bezpośrednio z działań niepożądanych stosowanych leków. W praktyce lekarza przyjmującego pacjenta w ambulatorium spośród leków przeciwbólowych najczęściej stosowane są nieopiodowe leki przeciwbólowe (NLPZ) – paracetamol i metamizol [1–4].

Interakcje niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Niesteroidowe leki przeciwzapalne należą do najczęściej stosowanych grup leków w farmakoterapii bólu. Często pojawiającym się w praktyce klinicznej błędem jest jednoczesne podawanie pacjentowi dwóch, a nawet większej liczby NLPZ. Należy przypomnieć, że takie postępowanie nie prowadzi do synergizmu efektu przeciwbólowego, natomiast znacznie zwiększa ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, wątroby i nerek. Jednym z głównych działań niepożądanych NLPZ jest polekowa gastropatia [2–4].

Warto pamiętać, aby w trakcie leczenia antykoagulantami nie stosować diklofenaku, aceklofenaku, naproksenu oraz ibuprofenu (w dawkach wyższych niż 1200 mg na dobę). Pacjenci przyjmujący jed-

nocześnie NLPZ i leki przeciwzakrzepowe powinni otrzymać inhibitory pompy protonowej, jednak jeżeli jest to możliwe, należy unikać omeprazolu i esomeprazolu z uwagi na ryzyko niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych.

W przypadku stosowania leków z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) oraz serotoniny i noradrenaliny (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* – SNRI) nie wolno zapominać, że nie blokują one tylko wychwyty zwrotnego serotoniny w strukturach ośrodkowego układu nerwowego (OUN), lecz także hamują jej wychwyt do płytek krwi. Konsekwencją jest osłabienie funkcji hemostatycznej płytek krwi i wzrost ryzyka krwawień. W praktyce leki przeciwdepresyjne różnią się pomiędzy sobą ryzykiem występowania krwawień (tab. 1).

Pacjenci otrzymujący skojarzenie SSRI lub SNRI z NLPZ powinni także stosować inhibitory pompy protonowej. Jeżeli można, należy unikać omeprazolu i esomeprazolu z uwagi na ryzyko niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych z lekami przeciwdepresyjnymi [2, 5, 6].

Błędem jest natomiast stosowanie leków z grupy antagonistów receptora H_2 podczas podawania NLPZ. Blokery H_2 nie chronią przewodu pokarmowego przed uszkodzeniem przez NLPZ, natomiast maskują objawy tego uszkodzenia.

W sytuacji klinicznej, kiedy istnieje konieczność stosowania wraz z NLPZ leku hamującego wydzielanie kwasu żołądkowego, lekami z wyboru powinny być zawsze inhibitory pompy protonowej [2–4].

Ostrożność przy stosowaniu NLPZ należy zachować u pacjentów z uszkodzeniem wątroby, ponieważ leki te mogą indukować stres oksydacyjny w hepatocytach, uszkodzenie mitochondriów oraz kierowanie hepatocytów na drogę apoptozy. Diklofenak może bezpośrednio uszkadzać komórkę wątrobową, co należy uwzględnić, jeżeli u pacjenta konieczne jest zastosowanie innych leków o potencjalnie hepatotoksycznym działaniu [4–6].

U pacjentów powyżej 65. roku życia należy bardzo ostrożnie łączyć NLPZ z inhibitorami konwertazy angiotensyny i diuretykami pętlowymi, gdyż skojarzenie takie często prowadzi u nich do pogorszenia funkcji nerek. Ostrożność należy zachować podczas podawania NLPZ z lekami przeciwpłytkowymi, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia krwawień [4, 5].

Podczas stosowania ibuprofenu nie należy spożywać rumu z uwagi na znaczne ryzyko uszkodzenia nerek.

Tabela 1. Stosowanie SSRI i SNRI a ryzyko występowania krwawień

Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Małe ryzyko
<ul style="list-style-type: none"> • paroksetyna • duloksetyna • sertralina • fluoksetyna 	<ul style="list-style-type: none"> • citalopram (escitalopram) • fluoksamina • wenlafaksyna 	<ul style="list-style-type: none"> • wortioksetyna • trazodon

Leki z grupy NLPZ mogą powodować wzrost stężenia soli litu w surowicy, dlatego należy monitorować stężenie litu podczas stosowania terapii skojarzonej. Nie powinno się stosować jednocześnie ketoprofenu podawanego doustnie z metoklopramidem i itoprydem z uwagi na ograniczenie działania przeciwbólowego ketoprofenu. Z kolei flukonazol może zwiększać stężenie celekoksylu w surowicy, co może mieć znaczenie u pacjentów przyjmujących 400 mg celekoksylu na dobę. Ibuprofen może zwiększać stężenie baklofenu w surowicy i podnosić ryzyko wystąpienia jego działań niepożądanych [3–6].

Niektóre NLPZ (diklofenak, ibuprofen, naproksen, celekoksyl) są aktywnie metabolizowane przez izoenzym 2C9 cytochromu P450, dlatego z ich stosowaniem wiąże się wzrost ryzyka interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami, które hamują bądź pobudzają aktywność tego izoenzymu. Z tego powodu w przypadku wielochorobowości i wielolekowości, w sytuacji gdy stosowane są inne leki, które mogą zaburzać metabolizm NLPZ na poziomie metabolizmu przez cytochrom P450, należy szczególnie ostrożnie podejmować decyzje o wdrożeniu konkretnego leku [3–7].

Najczęściej stosowane w praktyce klinicznej leki, które pobudzają aktywność izoenzymu CYP2C9, przedstawiono w tabeli 2, natomiast hamujące jego aktywność, a co za tym idzie – wydłużające okres półtrwania wymienionych NLPZ – w tabeli 3 [3, 4]. Niekorzystne interakcje NLPZ mogą dotyczyć także pacjentów przyjmujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne. Hamując uwalnianie reniny, NLPZ zmniejszają skuteczność beta-blokerów. Beta-blokery, szczególnie beta-1 selektywne, nasilają swoje działanie poprzez stymulację syntezy prostacykliny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca (efekt hamowany przez NLPZ) [8–10].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą także redukować efekt kliniczny klonidyny. Zwiększając całkowity opór naczyń obwodowych, zmniejszają skuteczność tej grupy leków. Podobnie jest w przypadku skojarzenia z antagonistami receptora alfa-1. Leki te indukują uwalnianie PgE2 i Pgl2, które mogą być częściowo odpowiedzialne za wazodylatację [4, 9, 10].

Leki z grupy NLPZ zmniejszają efekt hipotensyjny antagonistów receptora AT₁ (sartanów) – skojarzenie to zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek.

Nie zaleca się również kojarzenia NLPZ ze spironolaktonem. Jednoczesne stosowanie NLPZ i spirono-

Tabela 2. Leki hamujące aktywność CYP2C9

- fluoksetyna
- fluwoksamina
- paroksetyna
- sertralina
- amiodaron
- anastrozol
- cymetydyna
- ranitydyna
- kłopidogrel
- flukonazol

Tabela 3. Leki indukujące aktywność CYP2C9

- cyklofosfamid
- ifosfamid
- kwas walproinowy

laktanu powoduje 7-krotny wzrost ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego [1, 2].

Niebezpieczne mogą być interakcje NLPZ z lekami i suplementami diety, które zawierają wyciągi z miłorzębu japońskiego, żeń-szenia, czosnku oraz palmy sabałowej. Interakcje pomiędzy wymienionymi wyciągami roślinnymi i NLPZ skutkują wzrostem ryzyka wystąpienia krwawień. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania NLPZ i standaryzowanego wyciągu z pomidorów (ZAAX) z uwagi na działanie przeciwplatek. Suplement ten stosowany łącznie z NLPZ zwiększa ryzyko krwawień. Zaleca się unikanie kojarzenia NLPZ z lekami i suplementami zawierającymi kwasy omega-3. Interakcja ta zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień [3, 4, 9, 10].

U pacjentów przyjmujących kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwplatekowych warto pamiętać, że ketoprofen, deksketoprofen, a także nimesulid i meloksikam oraz etorykoksyl nie indukują niekorzystnych interakcji z kwasem acetylosalicylowym [4, 9, 10].

Natomiast podczas jednoczesnego stosowania ibuprofenu, diklofenaku, celekoksylu i naproksenu należy się liczyć z modyfikacją działania przeciwplatekowego kwasu acetylosalicylowego oraz ze wzrostem ryzyka występowania krwawień. Celekoksyl i naproksen mogą w istotny sposób modyfikować acetylację seryny przez kwas acetylosalicylowy, co może w istotnym stopniu zaburzać działanie przeciwplatekowe aspiryny.

Interakcje metamizolu

Metamizol należy ostrożnie stosować z neuroleptykami i pochodnymi fenotiazyny z uwagi na ryzyko wystąpienia ciężkiej hipotermii. Metamizol

Tabela 4. Interakcje analgetyków nieopiodowych z lekami stosowanymi w onkologicznym leczeniu systemowym

Nazwa analgetyku	Lek lub grupa leków, z którymi analgetyk wchodzi w niekorzystne interakcje	Kliniczne konsekwencje interakcji leków
celekoksyb	cisplatyna, w mniejszym stopniu karboplatyna i oksaliplatyna	zwiększenie nefrotoksyczności
celekoksyb	imatynib, sorafenib	imatynib i sorafenib, które są inhibitorami CYP2C9, hamują metabolizm celekoksybu, nasilając jego toksyczność
diklofenak	morfina	diklofenak hamuje glukuronidację morfiny; wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
diklofenak	imatynib, dazatynib	diklofenak zwiększa stężenie w surowicy imatynibu i dazatynibu; wzrost toksyczności stosowanego leczenia
diklofenak	sorafenib	sorafenib hamuje aktywność CYP2C9 i zwiększa stężenie diklofenaku, podnosząc przede wszystkim ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności
ibuprofen	dazatynib, imatynib, nilotynib	interakcja farmakokinetyczna – zwiększenie ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego oraz nerek z uwagi na eskalację stężenia ibuprofenu
meloksykam	cisplatyna	wzrost ryzyka uszkodzenia nerek
paracetamol	imatynib	zwiększenie stężenia paracetamolu, wzrost ryzyka hepatotoksyczności

zwiększa stężenie metotreksatu w surowicy krwi, nasilając jego toksyczność. Metamizolu nie należy też kojarzyć z cyklosporyną [2, 9, 10].

Interakcje paracetamolu

Paracetamol jest metabolizowany przy udziale izoenzymu 1A2 cytochromu P450, dlatego należy ostrożnie kojarzyć go z lekami, które hamują aktywność tego izoenzymu. Ma to szczególne znaczenie praktyczne podczas łącznego stosowania z ciprofloksacyną, erytromycyną, fluwoksaminą i tiklopidyną. Paracetamol zwiększa nerkowe wydalanie prostaglandyn i zmniejsza aktywność reninową osocza, dlatego też może ograniczać efekt moczopędny diuretyków pętlowych. Barbiturany i karbamazepina nasilają hepatotoksyczność paracetamolu. Opioidowe leki przeciwbólowe, wpływając na perystaltykę przewodu pokarmowego, zmniejszają absorpcję paracetamolu z przewodu pokarmowego i mogą redukować jego efekt przeciwbólowy [2, 9, 10].

Paracetamol hamuje metabolizm warfaryny i acenokumarolu, nasilając ich działanie antykoagulacyjne i zwiększając ryzyko wystąpienia krwawień.

U pacjentek przyjmujących doustną hormonalną antykoncepcję dochodzi do znacznej redukcji czasu działania paracetamolu [3, 4].

Z kolei podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i glukozaminy należy uwzględnić fakt, że glukozamina zmniejsza biodostępność paracetamolu z przewodu pokarmowego.

Stosowanie analgetyków nieopiodowych podczas leczenia systemowego w onkologii

W praktyce coraz częściej spotykamy się z pacjentami, którzy są leczeni systemowo, a równocześnie zgłaszają dolegliwości bólowe. Należy pamiętać, że analgetyki nieopiodowe mogą indukować niekorzystne interakcje z lekami onkologicznymi, których konsekwencją może być nasilenie toksyczności stosowanego leczenia. W tabeli 4 zebrano najistotniejsze informacje dotyczące interakcji, z jakimi można się spotkać w praktyce.

Warto pamiętać, że z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny do analgetyków nieopiodowych o najmniejszym ryzyku interakcji farmakokinetycznych należą: ketoprofen, deksketoprofen, etorykoksyb, nimesulid, lornoksykam oraz metamizol [2–4, 9, 10].

Interakcje analgetyków opioidowych

Interakcje tramadolu

Tramadol ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymu CYP2D6. W wyniku tego metabolizmu powstaje farmakologicznie czynny metabolit O-dezmetylotramadol (M1). Nie zaleca się równoczesnego stosowania tramadolu z lekami hamującymi aktywność CYP2D6 (tab. 5), gdyż z jednej strony hamuje to powstawanie czynnego metabolitu, a z drugiej strony może prowadzić,

szczególnie w przypadku stosowania form o przedłużonym działaniu, do wystąpienia objawów niepożądanych, a nawet toksycznych. Nie należy zapominać, że 5–10% populacji rasy kaukaskiej to osoby wolno metabolizujące leki przy udziale izoenzymu CYP2D6 i dlatego u tych pacjentów ryzyko niepożądanych interakcji farmakokinetycznych jest dodatkowo spotęgowane. W mechanizmie działania tramadolu, oprócz wpływu na receptory opioidowe, istotne jest także hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny w układzie antynocyceptywnym zstępującym, co z kolei pociąga za sobą wzrost ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego [3, 4, 9, 10].

Należy zachować ostrożność przy łącznym stosowaniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (szczególnie amitryptyliny) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (szczególnie fluoksetyny i paroksetyny), gdyż skojarzenie takie z jednej strony hamuje metabolizm tramadolu, a z drugiej zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek. Nie należy kojarzyć tramadolu z karbamazepiną, gdyż powstający w wyniku interakcji *N*-demetylotramadol nie działa analgetycznie, natomiast indukuje wystąpienie napadu padaczkowego [3, 4, 9, 10].

Niekorzystne jest także stosowanie metoklopramidu jako leku przeciwwymiotnego podczas terapii tramadolem. Metoklopramid jest silnym inhibitorem metabolizmu tramadolu, co zmniejsza efektywność przeciwbólową metabolitów tramadolu. Tramadolu nie można także kojarzyć z setronami, np. ondansetronem, z uwagi na antagonizowanie aktywowania przez lek zstępujących szlaków antynocyceptywnych. Tramadol nasila działanie depresyjne na OUN leków nasennych, pochodnych benzodiazepiny oraz leków neuroleptycznych. Podany łącznie z neuroleptykami może wywołać drgawki. Stosowanie tramadolu z lekami hipotensyjnymi zwiększa ryzyko wystąpienia hipotonii.

Interakcje morfiny

Morfina działa synergicznie z lekami wpływającymi depresyjnie na OUN. Nasila działanie leków przeciwzakrzepowych. Morfina jest metabolizowana przez izoenzym 2D6 cytochromu P450 i jej metabolizm może być hamowany przez inhibitory tego enzymu (tab. 5). W wyniku zahamowania metabolizmu morfiny zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Z kolei ranitydyna stosowana jednocześnie z morfiną może hamować glukuronidację morfiny i zwiększać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych [9, 10].

Tabela 5. Leki hamujące aktywność CYP2D6, które mogą być przyczyną interakcji z analgetykami opioidowymi

- metoklopramid
- amitryptylina
- bupropion
- fluoksetyna
- paroksetyna
- wenlafaksyna
- haloperidol
- risperidon
- doksorubicyna
- lanzoprazol
- metadon
- terbinafina
- kwas walproinowy

Metoklopramid zwiększa absorpcję morfiny z przewodu pokarmowego i nasila jej efekt sedatywny. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, szczególnie klomipramina i amitryptylina, powodują wydłużenie okresu półtrwania morfiny. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu morfiny i benzodiazepin, gdyż połączenie takie zwiększa ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. Ma to szczególne znaczenie przy skojarzeniu morfiny i alprazolamu, który wykazuje efekt przeciwbólowy, działając przez receptor opioidowy typu μ .

Nie należy podawać u pacjentów przyjmujących morfinę diklofenaku i aceklofenaku z uwagi na hamowanie przez te leki glukuronidacji morfiny, co wydłuża czas jej eliminacji [3, 4, 9, 10].

Interakcje fentanylu

Fentanyl nasila depresyjny wpływ na OUN leków nasennych, uspokajających, pochodnych benzodiazepiny oraz leków przeciwhistaminowych przenika-

Tabela 6. Leki hamujące aktywność izoenzymu CYP3A4, które mogą być przyczyną wystąpienia interakcji z analgetykami opioidowymi

- inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny: fluoksetyna, paroksetyna, sertralina
- ciprofloksacyna
- norfloksacyna
- klarytromycyna
- erytromycyna
- ketokonazol
- itrakonazol
- anastrozol
- cisapryd
- diltiazem
- metadon
- metyloprednizon
- kwas walproinowy
- werapamil

jących do OUN. Fentanyl ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymu 3A4, dlatego należy zachować ostrożność przy jego kojarzeniu z lekami hamującymi aktywność tego izoenzymu (tab. 6). Szczegółnej ostrożności wymaga kojarzenie fentanylu i klarytromycyny. Połączenie to zwiększa ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

Interakcje metadonu

Metadon ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymu CYP3A4, dlatego należy unikać jego kojarzenia z lekami, które mają zdolność hamowania jego aktywności (tab. 6). Zahamowanie metabolizmu metadonu może spowodować wystąpienie bradykardii, zaburzeń nastroju, depresji ośrodka oddechowego, a także zwiększa ryzyko wystąpienia potencjalnie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca, które są związane z wydłużaniem przez metadon odstępu QT w EKG [3, 4].

Metadon należy ostrożnie kojarzyć z pochodnymi benzodiazepiny z uwagi na znaczną toksyczność takiego połączenia i wzrost ryzyka wystąpienia bradykardii, zaburzeń snu, depresji, zastoju moczu oraz depresji ośrodka kaszlowego i oddechowego.

Ostrożność trzeba także zachować przy łącznym stosowaniu metadonu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD), ponieważ zaburza on ich metabolizm, hamując aktywność izoenzymu CYP2D6.

Z kolei barbiturany, karbamazepina, rifampicyna, risperidon oraz glikokortykosteroidy osłabiają działanie przeciwbólowe metadonu.

Metadon może zaburzać metabolizm leków beta-adrenolitycznych, neuroleptyków, słabych opioidów (kodeina, dihydrokodeina, tramadol), zwiększając ryzyko działań niepożądanych [3, 4, 10].

Interakcje buprenorfiny

Buprenorfina nasila depresyjny wpływ na OUN neuroleptyków i TLPD. Stosowana z innymi opioidami zwiększa ryzyko wystąpienia depresji OUN. Leki cholinolityczne poprzez zmniejszenie ilości wydzielanej śliny mogą utrudniać przyjmowanie leku drogą podjęzykową. Metabolizm buprenorfiny jest hamowany przez zolpidem, dlatego też należy unikać takiego połączenia [3, 4, 10].

Interakcje oksykodonu

W przypadku oksykodonu ryzyko niekorzystnych interakcji jest niewielkie z uwagi na profil farmakokinetyczny tego leku [3].

Interakcje tapentadolu

Możliwe interakcje tapentadolu z innymi substancjami obejmują ryzyko wystąpienia zespołu serotoninergicznego po łącznym zastosowaniu z SSRI, jednakże dysponujemy tylko pojedynczymi doniesieniami na ten temat. Tapentadol w 97% jest metabolizowany w wątrobie w procesie glukuronizacji poprzez UGT, dlatego równoczesne zastosowanie leków hamujących ten enzym może nasilać działanie tapentadolu. W badaniach klinicznych nie stwierdzono jednak istotnych klinicznie interakcji tapentadolu z takimi lekami, jak paracetamol, kwas acetylosalicylowy, omeprazol, metoklopramid. Tapentadol nie wpływa na enzymy mikrosomalne, w tym cytochrom P450, co zmniejsza ryzyko interakcji z innymi lekami. Naproksen o ok. 17% zwiększa AUC tapentadolu, więc efekt ten można wykorzystać w celu potencjalizacji jego działania [3, 4, 9, 10].

Piśmiennictwo

1. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL i wsp. *Pharmacotherapy Handbook*. McGraw Hill, New York 2017.
2. Kostka-Trąbka E, Woron J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
3. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J (red.). *Farmakoterapia bólu*. Termedia, Poznań 2014.
4. Malec-Milewska M, Woron J (red.). *Kompedium leczenia bólu*. Medical Education, Warszawa 2017.
5. Hutchison LC, Sleeper RB. *Fundamentals of Geriatric Pharmacotherapy*. ASHP Publications, Bethesda 2015.
6. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Practice* 2010; 64: 956-967.
7. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory* 2014. Lloyd-Reinhold Communications, Dorsington 2014.
8. Hochadel MA. *Mosby's Drug Reference for Health Professions*. Elsevier, St. Louis 2016.
9. Preston CL. *Stockley's Drug Interactions* 2015. Pharmaceutical Press, London 2014.
10. Hansten PD, Horn JR. *Top 100 Drug Interactions* 2015. H&H Publications, Freeland 2017.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jarosław Woron
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Śniadeckich 10
31-531 Kraków
e-mail: farmakologiawpraktyce@woron.eu

*Artykuł powstał we współpracy z Sandoz.
R/PAIN/020/11-2017*